

Aus der konservierenden Abteilung der Klinik und
Poliklinik für Zahn-, Mund- und Kieferkrankheiten
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Direktor: Professor Dr. Dr. W. Ketterl

**Tierexperimentelle Untersuchungen mit
fluorhaltigen Zahnpasten**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Würde eines Doktors
der Zahnheilkunde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

vorgelegt von
Volker Tobien

aus Bad Reinerz

1973

Aus der konservierenden Abteilung der Klinik und Poliklinik
für Zahn-, Mund- und Kieferkrankheiten der Johannes Gutenberg
Universität Mainz

Direktor: Professor Dr. Dr. W. Ketterl

Tierexperimentelle Untersuchungen mit
fluorhaltigen Zahnpasten

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der Würde eines Doktors der Zahnheilkunde
der Hohen Medizinischen Fakultät der
Johannes Gutenberg - Universität Mainz

vorgelegt von

Volker Tobien

aus Bad Reinerz

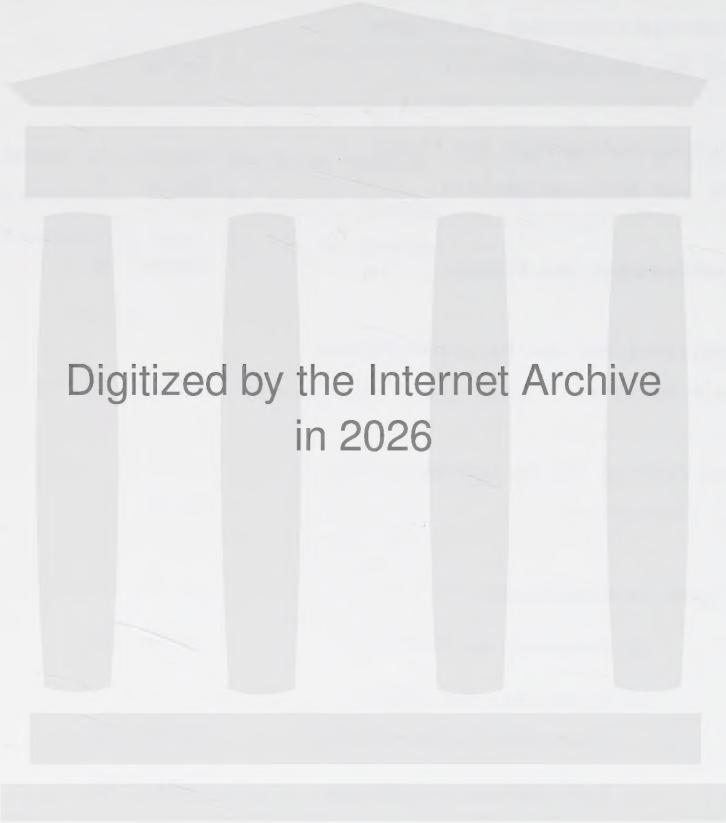
Dekan: Prof. Dr. K. H. Bäßler
Referent: Prof. Dr. Dr. P. Riethel
Koreferent: Prof. Dr. Dr. W. Ketterl

Tag der mündlichen Prüfung: 25. Januar 1973



INHALT

Einleitung	Seite 1
Wirkungsmechanismus des Fluors bei der Kariesprophylaxe	Seite 3
Wirkungsbedingungen des Fluors bei der Kariesprophylaxe	Seite 7
Stoffwechsel des Fluors	Seite 8
Möglichkeiten der Kariesprophylaxe beim Menschen	Seite 11
Die Prüfung von Karieshemmstoffen im Tierversuch	Seite 13
Eigene Untersuchungen	
a) Material und Methodik	Seite 18
b) Ergebnisse der mikro- skopischen Untersuchung	Seite 23
c) Statistische Auswertung	Seite 28
d) Ergebnisse	Seite 31
Diskussion	Seite 33
Zusammenfassung	Seite 35
Schrifttum	Seite 37



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554426_0018

E I N L E I T U N G

Ein Hauptproblem in der Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde stellt noch immer die Zahnkaries dar. Die überaus große Verbreitung der Zahnkaries - 99 % der Bevölkerung Nordamerikas und Mitteleuropas leidet an ihr - zeigt ihre große gesundheitspolitische Bedeutung. Nicht kariöse, gesunde Zähne sind nicht nur die Voraussetzung für eine normale Nahrungsaufnahme, sondern neben ästhetischen Gesichtspunkten spielt der kariöse Defekt auch eine wesentliche Rolle beim Eindringen von Infektionen über die Pulpa in den Kieferknochen und somit in den Gesamtorganismus. (NAUJOKS, R. 1968)

Die Kariesforschung bemüht sich seit Jahrzehnten um einen weitgehendsten Schutz des Gebisses vor kariöser Zerstörung. Diesem Ziel steht die Vielfalt der an der Kariesentstehung beteiligten Faktoren gegenüber, die in ihrer Gesamtheit und in ihrem Zusammenwirken noch immer nicht alle bekannt sind. (KÖNIG, K. G. 1968)

Eine Möglichkeit, der Karies Einhalt zu bieten, wurde gefunden. 1874 machte ERHARDT das Fluor für die Härte und Dauer-

haftigkeit des Zahnes verantwortlich. Das war über ein Jahrzehnt vor der Veröffentlichung der MILLER'schen Kariestheorie, die 1889 erfolgte. Erst etwa 50 Jahre später gelang es CHURCHILL den Nachweis zu erbringen, daß das Fluor im Trinkwasser die Ursache des gefleckten Schmelzes und der damit verbundenen Kariesresistenz ist. (1931) Heute kann kein Zweifel mehr darüber bestehen, daß das Fluor tatsächlich eine wirksame Waffe zur Kariesbekämpfung darstellt.

DER WIRKUNGSMECHANISMUS DES FLUORS BEI DER KARIESPROPHY- LAXE

Der Zahn ist von einer hauptsächlich aus Bakterien bestehenden Plaque bedeckt. Besonders dick ist die Plaque an den bekannten Kariesprädispositionsstellen. Mit der Nahrung nehmen wir löslichen Zucker auf, der in die Tiefe der Plaque diffundiert und dort von Mikroorganismen zu Säuren abgebaut wird. Durch die entstehenden Säuren entkalken die Bakterien langsam und schrittweise den Zahn. Somit wird bei jeder Zuckeraufnahme durch säurebildende Bakterientätigkeit am Zahn ein neues Mikrotrauma gesetzt. Am meisten gefährdet sind die Stellen des Zahnes mit einer dicken Plaque, da an diesen Stellen der reinigende, neutralisierende und remineralisierende Effekt des Speichels entfällt. Anders dagegen ist die Situation an den sauberen, speichelumspülten Glattflächen des Zahnes, die praktisch kaum gefährdet sind. Die Zahn-Speichel-Grenzschicht kann deshalb in Hinsicht auf kariöse Defekte vernachlässigt werden. Die größte Rolle beim kariösen Defekt spielt somit die Grenzschicht zwischen Zahn und innerer Plaqueschicht. Auf die Vorgänge und die Fluorkonzentrationen hier muß sich unser Interesse besonders konzentrieren. (KÖNIG, K. G. 1968)

Der Schmelz, dessen Kristalle hauptsächlich aus Fluorapatit bestehen, wird durch Säuren, die von Bakterien gebildet werden, nicht in dem Maße gelöst, wie es bei dem nicht fluorhaltigen Hydroxylapatit der Fall ist. Das zeigten in vitro Versuche. Diese Versuche können jedoch nicht ohne weiteres auf die Verhältnisse in der Mundhöhle übertragen werden, da die Fluorkonzentrationen in diesen Versuchen um ein Vielfaches höher waren, als dies in der Mundhöhle der Fall ist. (VOLKER, J. F. 1939) Jedoch kann man annehmen, daß die Fluorkonzentrationen an dem für den Speichel kaum zugänglichen Ort der Reaktion unter der Plaque eine andere, größere ist als in der Mundhöhle selbst. (HARWICH, J. L. 1961) Die Löslichkeit des Schmelzes scheint aber nicht nur durch die Anwesenheit von Fluorionen herabgesetzt zu werden.

S. ISAAC et al. (1958) fand bei Zähnen älterer Menschen mit hohem F-Gehalt eine stärkere Löslichkeit als bei jugendlichen Zähnen mit niedrigem F-Gehalt. Die verringerte Säurelöslichkeit ist aber nicht die alleinige oder hauptsächlichste Wirkung des Fluors bei der Kariesprophylaxe, denn man fand, daß sich entkalkter Schmelz wieder regenerieren kann, wenn ihm die Mineralien, die in der Mundhöhle im Speichel gelöst vorkommen, angeboten werden. (HEAD, J. 1920) Diese Remineralisation gelingt vollkommen, wenn das organische Gerüst noch unversehrt geblieben und die Oberflächenkontinuität des

Schmelzes noch nicht verloren gegangen ist. (EHRENSBERGER, M. 1930) Mikrohärteprüfungen haben ergeben, daß auch die ursprüngliche Härte wieder erreicht werden kann. (KOULOURLIDES, T. et al. 1961) Bei Anwesenheit von Fluorionen läuft dieser Regenerationsprozeß bedeutend schneller ab, ja es müssen Fluorionen bei jeder einem Mikrosäuretrauma folgenden Reprécipitation anwesend sein, wenn an Stelle von weniger widerstandsfähigen Phosphaten (Dicalciumphosphat und Octocalciumphosphat) widerstandsfähiges Apatit gebildet werden soll. (BRUDEVOLD, F. et al. 1961 und 1965) Solcher remineralisierter Schmelz widersteht der Auflösung durch Säuren sogar besser als normaler Schmelz. (BHUSSRY, B. R. et al. 1957)

"Aus diesen Beobachtungen entspringt eine zweite Theorie des karieshemmenden Effektes von Fluor: es fördert die Präcipitation von Apatit in kariösen Initialentkalkungen des Schmelzes und spielt zusammen mit anderen Ionen des Speichels eine wichtige Rolle in den komplizierten Ionenaustauschvorgängen an der Schmelzoberfläche." (zit. nach KÖNIG K. G. 1966)

B. LILIENTHAL et N. D. MARTIN (1956) fanden, daß bei F-Konzentrationen bis 38 ppm keine Hemmung auftrat, wenn Phosphat- und Calciumionen anwesend waren, in einer Konzentration, wie sie im Speichel vorkommt. Jedoch stellte G. N. JENKINS (1959)

fest, daß bei pH 5,0 die Bakterien auf Fluor wesentlich empfindlicher reagierten als im natürlichen Bereich von pH 6,8 und eine vollständige Hemmung der Säureproduktion bei einer Konzentration der Fluorionen von 6 ppm eintrat. Auch zeigten Experimente, daß Fluorionen in diesem pH-Bereich noch ionisiert sind und aktiv bleiben können, selbst in Gegenwart von einem mehr als zwanzigfachen Überschuß an Calciumionen, die die Fluorionen binden könnten. In der Plaque, also in dem Gebiet, von dem die Karies ausgeht, liegt aber der pH Wert bei 5 und bei feuchten Analysen wurden hier Fluorkonzentrationen bis 30 ppm und darüber festgestellt. In 50 % der Fälle lag der Fluorionengehalt über 6 ppm, d. h. in einer für die Hemmung ausreichenden Konzentration. (KÖNIG, K. G. 1966)

Sicher ist ein Zusammenwirken von mehreren der genannten Mechanismen denkbar, jedoch ist es bis jetzt noch nicht gelungen, die letzten Einzelheiten zu klären.

WIRKUNGSBEDINGUNGEN DES FLUORS BEI DER KARIESPROPHYLAXE

Wichtig für einen optimalen Schutz vor Karies ist, daß zur Zeit des Zahndurchbruchs die oberflächlichen Schmelzschichten gegen 1000 ppm Fluor enthalten und daß diese Konzentration an der Schmelzoberfläche über das ganze Leben hindurch erhalten bleibt. (MÜHLEMANN, H. R. 1967)

Diese Anreicherung des Schmelzes mit Fluor kann man in drei Entwicklungsphasen des Zahnes erreichen.

Die erste Phase umfaßt die Zeit der Bildung der organischen Matrix und der unmittelbar darauffolgenden primären Mineralisation. Der Fluorgehalt des Schmelzes erreicht in dieser Phase, wenig beeinflusst von der Höhe des Fluorangebotes keine hohen Werte. (ERICSON, Y. et al. 1960) Wird in dieser Phase sehr viel Fluor zugeführt, kann gefleckter, nicht unbedingt kariesresistenter Schmelz entstehen.

Die zweite Phase fällt in die Zeit der sekundären Mineralisation. In diesem Stadium gelangt das Fluor über die Interstitialflüssigkeit vom Perikoronarraum her an den Schmelz des

noch nicht durchgebrochenen, aber in der Krone voll ausgebildeten Zahnes. In dieser Phase ist die Quantität der Fluor-einlagerung abhängig vom Fluorangebot.

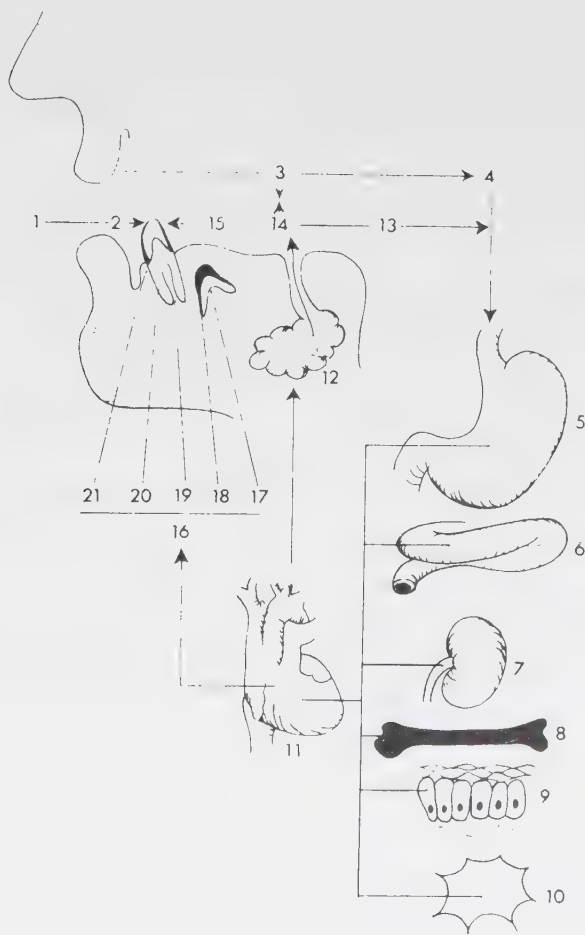
In der dritten, der posteruptiven Reifungsphase kann der optimale Fluorgehalt des Schmelzes erreicht oder, soweit er schon vorhanden ist, erhalten werden. Da Fluorionen reversibel in den Hartsubstanzen eingelagert werden, würde dem Zahn der Schutz vor Karies im Laufe von wenigen Jahren verloren gehen, wenn ihm nicht immer neue Fluorionen angeboten würden. (RUSSEL, A. L. 1949)

Für die Prophylaxe ist also weniger die erste als die zweite und dritte Phase ausschlaggebend. (BACKER DIRKS, O. 1963 und FORREST, I. R. 1967)

DER STOFFWECHSEL DES FLUORS

Fluorionen werden natürlicherweise vom Menschen in seiner Nahrung aufgenommen. Ob es ein essentielles Spurenelement ist oder nicht, ist noch nicht vollkommen geklärt. Da es aber wesentlich für die Gesunderhaltung der Zähne ist, sollte es in die Reihe der lebensnotwendigen Spurenelemente eingeordnet werden. (SCHMID, H. J. 1967)

Den Stoffwechsel des Fluors stellen wir kurz anhand der folgenden Abbildung dar.



1. Aufnahme von 1 ppm F pro Tag

Transport

2. Aufnahme durch Kontakt mit Zähnen und Plaque
3. Aufnahme durch Kontakt mit der Mundschleimhaut
4. Aufnahme durch Schlucken

Stoffwechsel

5. Verdauung
6. Intestinale Absorption und Exkretion
7. Absorption und Exkretion durch die Niere
8. Resorption und Speicherung und Austausch durch den Knochen
9. Aufnahme und Abgabe durch die Haut (?)
10. Andere Einwirkungen
11. Zirkulation im Blut ($0,1 + \text{ppm F}$)
12. Speichelsekretion ($0,1 + \text{ppm F}$)

Wirkung des Speichels

13. Geschluckter Speichel
14. Kontakt des Speichels mit der Mundschleimhaut
15. Kontakt mit den Zähnen und mit der Plaque
16. Gewebsflüssigkeit ($0,1 + \text{ppm F}$)

Wirkung der Gewebsflüssigkeit

17. Primäre Verkalkung des Dentins
18. Primäre Verkalkung des Schmelzes
19. Sekundäre Verkalkung des Dentins
20. Sekundäre Verkalkung des Schmelzes
21. Austausch von Flüssigkeit zwischen Gingiva und zervikalem Schmelz (?)

MÖGLICHKEITEN DER KARIESPRO- PHYLAXE MITTELS FLUOR BEIM MENSCHEN

Wie aus den vorhergehenden Kapiteln hervorgeht, kann man eine Fluorprophylaxe grundsätzlich auf zwei Wegen durchführen. Die eine Art ist die enterale Gabe von Fluor. Mit ihr ist uns die Möglichkeit gegeben, dem Zahn schon vor dem Durchbruch einen größtmöglichen Schutz zu verleihen. Auch ist diese Verabreichung von Fluor schon zu einem Zeitpunkt möglich, zu dem eine lokale Applikation nicht durchführbar ist, also im frühen Kindesalter bzw. schon vor dem Durchbruch der Milchzähne. Daß ein gesundes Milchgebiß für eine normale Zahnstellung im bleibenden Gebiß Voraussetzung ist, und daß Zähne in einer solchen Stellung weniger für Karies und Paradontopathien anfällig sind, ist allgemein bekannt.

"Um eine möglichst breite Bevölkerungsschicht an einer Fluorprophylaxe teilhaben zu lassen, wäre eine Trinkwasserfluoridierung das Mittel der Wahl. Sie allein erfüllt optimal die Forderung nach frühzeitiger, lebenslanger Fluorzufuhr in physiologischer Weise und Dosierung." (KÖNIG, K. G. 1968)

Ist jedoch eine allgemeine Trinkwasserfluoridierung aus verschiedenen Gründen nicht durchführbar, kann auf eine individuelle Gabe von Fluor mittels Tabletten zurückgegriffen werden, um ein rechtzeitiges Einsetzen innerhalb der "zweiten Phase" zu gewährleisten.

Ist der Zeitpunkt der "zweiten Phase" versäumt worden, kann man immer noch durch enterale Gaben, aber auch durch lokale Applikation, im Rahmen der "dritten Phase", einen ausreichenden Schutz der Zähne erhalten.

Die lokale Behandlung mit Fluor kann wiederum auf verschiedene Arten durchgeführt werden. Einmal durch den Zahnarzt, dem die Methoden der massiven Fluoridierung mit konzentrierten Lösungen, Pasten oder Lacken zur Verfügung stehen, zum anderen durch den Patienten selbst, indem er seine Zähne mit fluorhaltiger Zahnpaste putzt oder mit fluorhaltigen Mundwässern spült.

Daß diese lokalen Behandlungsmaßnahmen bei unvorsichtigem Mißbrauch eine gewisse Gefahr in sich bergen, darf nicht außer acht gelassen werden, jedoch ist bei einiger Vorsicht eine toxische Überdosierung nicht zu erreichen. (KÖNIG, K. G. 1968)

DIE PRÜFUNG VON KARIESHEMM- STOFFEN IM TIERVERSUCH

Die Suche nach neueren und besseren Karieshemmstoffen gliedert sich in Laboratoriumsuntersuchungen, tierexperimentelle und klinische Studien. Gegenstand der in vitro Untersuchungen ist vorwiegend die Testung von Hemmstoffen auf antienzymatische und die Schmelzlöslichkeit herabsetzende Eigenschaften. Im Tierversuch erfolgt die Prüfung der im Labor als aussichtsreich beurteilten Kariesprophylaktika. Dieses in vitro und in vivo "screening" von neuen Hemmstoffen ist erforderlich, um beim folgenden Versuch am Menschen - ein Unternehmen, das einen überaus großen Aufwand erfordert - günstige Ergebnisse bei der kariesprophylaktischen Bewährung des schließlich gewählten Wirkstoffes zu erzielen. (MÜHLEMANN, H. R. et al. 1956)

Verschiedene Tiere wurden auf die Tauglichkeit zu solchen Experimenten untersucht. Sie sollten den Forderungen entsprechen, die M. MELLANBY für die Kariesforschung mit entsprechenden Versuchstieren aufstellte und wie folgt von KÖNIG in sechs Punkten zusammengefaßt wurden:

- " 1. Ähnlichkeit mit dem Menschen in Bezug auf Ernährung und Stoffwechsel;
2. Ähnlichkeit in der Dentition;
3. Möglichkeit, die Tiere über längere Zeit gesund zu erhalten;
4. kurze Versuchszeiten, um zu raschen Ergebnissen zu gelangen;
5. Anfälligkeit der Tiere gegen Zahnerkrankungen und
6. tragbare Kosten

Als ungeeignet erwiesen sich die sonst häufig zu Versuchen herangezogenen Kaninchen, Hunde und Affen, welche die von M. MELLANBY aufgestellten Forderungen nur zum Teil erfüllten. Jedoch fand man in Ratten, Mäusen und Hamstern die geeigneten Versuchstiere. Diese Nager sind Omnivoren und haben eine monophydonte Bezahnung, die pro Quadranten aus einem kontinuierlich wachsendem Schneidezahn und drei Molaren mit begrenztem Wachstum besteht. Diese Nagetiermolaren sind kariesanfällig, wobei die Anfälligkeit, die Lokalisation der Läsionen und die Häufigkeit des Auftretens je nach Art und Stamm verschieden sind" (zitiert nach KÖNIG, K. G. 1966)

Als geeignetstes, d.h. kariesanfälligstes Versuchstier zur Erzeugung von Karies hat sich die Osborne-Mendel-Ratte erwiesen. (STEPHAN, R. M. et al. 1955) Erfolgreiche Versuche wurden auch mit Hamstern durchgeführt. (STRALFORS, A. 1962)

Eine wichtige Rolle spielt bei diesen Versuchen die Ernährung der Tiere. Sie soll sowohl die Entwicklung und Gesunderhaltung des Tieres gewährleisten, als auch den kariösen Vorgängen an seinen Zähnen Vorschub leisten. Außerdem sollte die Lokalisation der kariösen Defekte die gleiche sein wie beim Menschen. Die Zeit, nach der die Kariesläsionen auftraten und die Lokalisation derselben am Zahn, ist von der Konsistenz und der Zusammensetzung des Futters abhängig. (KÖNIG, K. G. 1966)

Nur ein Beispiel soll versuchen, dieses Problem aufzuzeigen: in den ersten zwanzig Jahren der Kariesforschung an Ratten konnten Läsionen der bukkalen und lingualen Glattflächen, wie sie an menschlichen Zähnen als typische Zahnkaries zu beobachten sind, nicht gefunden werden. Das lag wohl an dem "selbstreinigenden Effekt" der groben Mais- und Reispartikel der kariogenen Diäten, die damals verwendet wurden. (KÖNIG, K. G. 1966) Erst 1951 gelang es STEPHAN nach Verfütterung von pulverförmigen und fettarmen Diäten, diese typischen,

zervikalen Glattflächenläsionen bei Ratten zu diagnostizieren. (STEPHAN, R. M. 1951)

Heute ist man in der Lage, an geeignetem Tiermaterial mit geeigneten Diäten und Versuchsbedingungen alle auch an menschlichen Zähnen vorkommenden Läsionstypen und einen weitgehendst gleichförmigen Kariesbefall, zumindest in den Fissuren, bei praktisch allen in einem Versuch einbezogenen Tieren, wie es für ein Hemmstoffexperiment Voraussetzung ist, zu erzeugen. (KÖNIG, K. G. 1966)

Bis in die fünfziger Jahre betrug die durchschnittliche Dauer für eine experimentell erzeugte Rattenkaries ca. drei bis sechs Monate. Ein Zeitaufwand, der die Kariesforschung ungemein belastete und bremste. (MÜHLEMANN, H. R. et al. 1956)

R. M. STEPHAN veröffentlichte 1956 Kariesbefallzahlen nach einer 56-tägigen Experimentalzeit. (MÜHLEMANN, H. R. et al. 1956) MC. CLURE wies 1955 im Rahmen eines Teilbefundes auf die Möglichkeit 30-tägiger in vivo Teste hin. (MC. CLURE, F. J. et al. 1955) Unter extremen Versuchsbedingungen, wie sie besonders kariesanfällige Tiere und kariogene Diäten darstellen, und mit verfeinerten Beobachtungsmethoden (die mikroskopische Auswertung am gefärbten Schliff) konnten MÜHLEMANN

und Mitarbeiter die Versuchszeiten auf 44, 22, 15 und bis sogar auf 10 Tage herabsetzen. (MÜHLEMANN, H. R. et al. 1956, 1958, 1960) Diese Methodik stellt eine bedeutende Zeitersparnis und Erleichterung bei der Erprobung karieshemmender Stoffe dar.

E I G E N E V E R S U C H E

a) Material und Methodik

In unserem Versuch sollten drei Zahnpasten getestet werden, deren Zusammensetzung uns erst nach Abschluß der Auswertung bekannt gegeben wurde. Wie es sich herausstellte, handelte es sich um eine Placebo und zwei Zahnpasten mit Wirkstoff, der sich nur im pH Wert unterschied, nämlich bei A einen pH Wert von 6,5 und bei B einen pH Wert von 7,5. *

Als Versuchstiere wurden 21 Tage alte Osborne-Mendel-Ratten herangezogen. Es standen 88 Tiere zur Verfügung. Die Tiere eines Wurfes wurden nach Zufall auf zwei Hemmstoffgruppen, eine Placebo- und eine Kontrollgruppe regelmäßig verteilt, um eine eventuell stärker kariogene Veranlagung einzelner Würfe auszuschalten. Eine Gruppierung nach Geschlecht unterblieb, weil keine Hinweise auf eine Abhängigkeit des Kariesbefalls vom Geschlecht, besonders vor Eintreten der Geschlechtsreife, gezeigt hatten. (MARTHALER, TH. et al. 1957) Die Ratten wurden in Käfigen aus Drahtgeflecht in einem Stall mit konstanter Temperatur und Luftfeuchtigkeit gehalten.

* PUTZMITTEL mit Wirkstoff: A 0,75 % Na - Monofluorphosphat (pH 6,5) Mischung Phytinsäure und Sörensenpuffer entspr. 4 % PO_4 ; B wie A, jedoch mit einem pH Wert von 7,5

Gefüttert wurden alle Tiere mit der Kost "580" nach STEPHAN.*

Zu trinken bekamen die Tiere aqua dest; Futter wie Wasser wurde zwei Stunden nach dem Putzvorgang ad libitum gereicht. Vor Beginn der Versuche wurde jedes Tier numeriert und gewogen.

Das Putzen der Zähne wurde von zwei Personen durchgeführt. Die eine hielt das Tier vorsichtig mit beiden Händen in Rückenlage, während die andere dem Tier mit einer Arterienklemme das Maul öffnete und mit einem feinen Pinsel, dessen Haare auf etwa 6 mm Länge gestutzt worden waren, die unteren Molaren putzte. Jede Unterkieferhälfte wurde eine halbe Minute lang geputzt, danach wurde das Maul des Tieres mit einem watteumwickelten Stäbchen ausgewischt. Die Oberkieferzähne wurden nicht behandelt, da sie ja nicht ausgewertet werden sollten.

Nach 15 Versuchstagen wurden die Tiere abermals gewogen und danach schmerzlos geopfert. Die Unterkiefer wurden herauspräpariert und in einem mit der Nummer des Tieres versehenen Fläschchen mit Formaldehyd 48 Stunden lang aufbewahrt. Nach der darauffolgenden Wässerung wurde noch verbliebenes Weichteilgewebe, störender Knochen und die Schneidezähne entfernt und die Präparate getrocknet.

* KARIOGENE KOST nach STEPHAN (580): 66 % Rohrzucker (Puder-
raffinade), 32 % Trockenmilchpulver, 2 % Rindertrockenleber
(pulverisiert)

Die sagittalen Serienschliffe wurden mit einer Schleifmaschine von KÖHLER, R. (Physiologisches Institut der Universität Mainz), nach Angaben von JANSEN, B. C. P. mit Hilfe einer diamantbelegten Phosphorbronzefolie angefertigt. (BÜTTNER, W. et al. 1956)

Die Schnittfläche der 90 µ dicken Scheibe wurde mit einer Diamantpaste beschickt. Die Unterkieferhälften mit den Molaren wurden mit der bukkalen Seite gegen die Scheibe, unter vertikaler Orientierung der Molarenkronenachse mit thermoplastischer Kerr-Abdruckmasse auf dem mit einer Mikrometerschraube verschiebbarem Objekthalter fixiert. Die sagittale Achse der Zahnreihe mußte mit der Schnittebene genau in Parallelität gebracht werden. Nun wurde von der bukkalen Seite her angefangen, unter Wasserberieselung zu schleifen. Der Schliff wurde jeweils so tief geführt, daß die einzelnen Schliffe noch im Kiefer fixiert waren, später jedoch mit einem Skalpell, ohne zu brechen einzeln herausgelöst werden konnten. Nach dem Schliff wurden die Kiefer wieder getrocknet.

Um eine genaue Auswertung der Schmelz- und Dentinläsionen zu erreichen, empfiehlt es sich, die Schliffe anzufärben. Hierzu benutzten wir das "Schiff'sche Reagens" nach GRAUMANN. *

* SCHIFF'SCHES REAGENS nach GRAUMANN: 0,5 g Pararosanilin acridinfrei in 15 ml n-HCl ohne zu erwärmen unter Schütteln lösen 0,5 g Kaliummetabisulfit ($K_2 S_2 O_5$) in 85 ml aqua dest. lösen nach 24 Stunden mit 0,3 g Aktivkohle (pulverisiert) 2 min. schütteln und anschließend filtrieren.

Damit eine diffuse Anfärbung vermieden wird, soll das Reagens nicht mehr als 15 - 20 sec auf die Schliffe einwirken und danach sofort unter fließendem Wasser abgespült werden. Gesunde Zahnhartsubstanz bleibt ungefärbt, während sich unreifer Schmelz und kariös veränderte Hartsubstanzen intensiv rot färben.

Nach Trocknen der Schliffe wurden sie aus den Kieferhälften herausgelöst und mit klarem, durchsichtigem Klebestreifen der Reihe nach von bukkal nach lingual auf einem Objektträger fixiert, welcher mit der entsprechenden Tiernummer versehen worden war.

Die Untersuchung der Präparate erfolgte mit Hilfe eines Auflichtstereomikroskopes bei einer Vergrößerung um das 20 - 40-fache. Es wurde nur der erste und zweite Molar ausgewertet, da der dritte zu Versuchsbeginn oft noch nicht durchgebrochen war. Dann erfolgte die histologische Auswertung.

Die kariösen Veränderungen wurden je nach Ausmaß des Defektes in vier verschiedene Grade eingeteilt. (MÜHLEMANN, H. R. et al. 1960)

- Grad A : Die Farbreaktion ist auf den Schmelz beschränkt; bei intakter Schmelzoberfläche und nicht angefärbter Schmelz-Dentingrenze.
- Grad B₁ : Die Farbreaktion ist an der Schmelz-Dentingrenze verstärkt. (Nach MÜHLEMANN Grad T)
- Grad B₂ : Eine Farbreaktion zeigt sich an und jenseits der Schmelz-Dentingrenze; halbmondförmige Ausbreitung des Prozesses unter dem Schmelz; beginnende Dentinbeteiligung, d. h. tieferes Fortschreiten der kariösen Zerstörung jenseits der Schmelz-Dentingrenze mit deutlicher Dekomposition des Dentins, die sich bei Austrocknung als Schrumpfung oder schmaler Spalt zwischen Schmelz und Dentin äußert. (Nach MÜHLEMANN Grad B)
- Grad C : Intensive Dentinfärbung in der Tiefe des Dentins und entlang der Schmelz-Dentingrenze; höckerwärts fortgeschrittene Dentinkaries bei beginnender Abhebung des Schmelzes mit beginnender Kavitation.

Damit eine statistische Auswertung möglich ist, wird den verschiedenen Graden eine Zahl zugeordnet, und zwar erhielt der Grad A den Wert 1, Grad B₁ den Wert 2, Grad B₂ den Wert 3 und Grad C den Wert 4. (KÖNIG, K. G. et al. 1958)

b) Ergebnisse der mikroskopischen Untersuchung

Die bei der histologischen Untersuchung gewonnenen Ergebnisse sind in den Tabellen 1 - 4 dargestellt.

Tabelle I

Läsionen der Gruppe I

li. Kiefer						re. Kiefer						x_i
Tier	1. Molar			2. Molar		1. Molar			2. Molar			
	a	b	c	a	b	a	b	c	a	b		
01	B1	B2	B1	B2	-	B1	B2	A	B2	-	19	
02	B1	B2	A	B2	A	B2	B2	A	B2	A	21	
03	B2	B2	A	B1	A	B1	B2	-	B2	-	18	
04	B1	B2	A	B2	A	B1	B2	-	B2	-	18	
05	B1	B2	A	B2	-	B1	B2	B1	B2	B1	21	
06	B1	B2	A	B2	A	B1	B2	B1	B2	A	21	
07	B2	B2	A	B2	B1	B2	B2	A	B2	A	23	
08	B1	B2	A	B1	-	B1	B2	-	B2	-	16	
09	B1	B2	A	B2	-	B2	B2	A	B2	A	20	
10	B2	B2	A	B2	-	B2	B2	A	B2	A	21	
11	B1	B2	A	B2	A	B1	B2	A	B2	B1	21	
12	B1	B2	A	B2	A	B2	B2	A	B2	B1	22	
13	B1	B1	A	B1	A	A	B1	B1	B2	A	17	
14	B1	B2	A	B2	A	B1	B2	A	B2	A	20	
15	B1	B2	-	B2	-	B1	B2	A	B2	A	18	
16	B2	B2	A	B2	-	B1	B2	A	B2	-	19	
17	B1	B2	A	B2	A	B1	B2	B1	B2	A	21	
18	B2	B2	A	B2	A	B2	B2	A	B2	-	21	
19	B2	B2	B1	B2	A	B1	B2	B1	B2	A	23	
20	B1	B2	B1	B1	B1	B1	B2	A	B2	B1	22	
$\bar{x} = 20,1$												

S 402

Die Buchstaben a, b, c bedeuten die verschiedenen Fissuren von mesial ausgehend.

S = Summe der Läsionsmaßzahlen

x_i = Läsionsmaßzahl pro Tier

$\bar{x}$ = durchschnittliche Läsionsmaßzahlen

Diese Gruppe wurde mit einer Placebozahnpaste behandelt.

Läsionen der Gruppe II

li. Kiefer						re. Kiefer						x_i
Tier	1. Molar			2. Molar		1. Molar			2. Molar			
	a	b	c	a	b	a	b	c	a	b		
21	B1	B2	B1	B2	A	B2	B2	A	B2	A	22	
22	B1	B2	A	B2	-	B1	B2	A	B2	-	18	
23	B1	B2	A	B2	A	B1	B2	B1	B1	B1	21	
24	B1	B2	A	B2	A	B1	B2	A	B2	A	20	
25	B1	B2	B1	B1	B1	B1	B2	B1	B1	A	21	
26	B1	B2	A	B2	A	B1	B2	-	B2	-	18	
27	B1	B2	A	B2	A	B1	B2	A	B2	A	20	
28	B1	B1	A	B1	A	B1	B2	A	B2	A	18	
29	B1	B2	A	B2	A	B1	B2	A	B2	A	20	
30	B1	B2	A	B2	A	B1	B2	A	B2	A	20	
31	B1	B2	A	B2	A	B1	B2	B1	B2	A	21	
32	B2	B2	A	B2	-	B1	B2	B1	B2	A	21	
33	B1	B2	A	B2	A	B1	B1	-	B2	-	17	
34	B1	B2	A	B1	A	B1	B2	A	B2	-	18	
35	B1	B1	B1	B1	A	B1	B2	A	B2	A	19	
36	B1	B2	A	B2	A	B1	B2	B1	B2	B1	22	
37	B1	B2	A	B2	A	B1	B2	-	B2	A	19	
38	B1	B2	A	B2	A	B1	B2	A	B2	A	20	
39	B1	B2	A	B1	A	B1	B2	A	B1	A	18	
40	B1	B2	A	B1	-	B2	B2	A	B2	A	19	

 $\bar{x} = 19,6$

S 392

Die Buchstaben a, b, c bedeuten die verschiedenen Fissuren von mesial ausgehend.

S = Summe der Läsionsmaßzahlen

x_i = Läsionsmaßzahl pro Tier

$\bar{x}$ = durchschnittliche Läsionsmaßzahlen

Diese Gruppe wurde mit Zahnpaste A geputzt.

Läsionen der Gruppe III

Tier	li. Kiefer					re. Kiefer					x _i
	1. Molar			2. Molar		1. Molar			2. Molar		
	a	b	c	a	b	a	b	c	a	b	
41	B1	B2	B1	B2	A	B1	B1	A	B1	A	19
42	B1	B2	A	B2	A	A	B2	A	B2	A	19
43	B1	B2	A	B2	-	B1	B2	A	B2	A	19
44	B1	B1	B1	B2	A	B1	B2	B1	B1	B1	21
45	B1	B2	A	B2	A	B1	B2	A	B2	A	20
46	B1	B2	A	B1	A	B2	B2	B1	B2	A	21
47	B1	B2	A	B2	A	A	B1	A	B1	A	17
48	B1	B1	A	B1	A	B1	B1	A	B2	A	17
49	B1	B2	A	B2	A	B1	B2	A	B2	A	20
50	B1	B2	A	B2	-	B2	B2	-	B2	-	18
51	A	B1	A	B1	A	B1	B1	A	B1	-	14
52	B2	B2	A	B2	A	B1	B2	B1	B1	B1	22
53	B1	B2	A	B2	A	B1	B2	-	B1	-	17
54	B1	B2	B1	B2	B2	B1	B2	B2	B2	B1	26
55	B1	B2	A	B2	A	B1	B1	-	B2	-	17
56	B1	B2	A	B2	A	B1	B2	A	B2	A	20
57	B2	B2	A	B2	A	B1	B2	A	B2	A	21
58	A	B2	A	B2	A	B1	B2	A	B2	A	19
59	A	B2	A	B2	B1	B1	B2	-	B2	A	19
60	B1	B2	A	B2	A	B2	B2	A	B2	A	21

 $\bar{x} = 19,35$

S 387

Die Buchstaben a, b, c, bedeuten die verschiedenen Fissuren von mesial ausgehend.

S = Summe der Läsionsmaßzahlen

x_i = Läsionsmaßzahl pro Tier

$\bar{x}$ = durchschnittliche Läsionsmaßzahlen

Diese Gruppe wurde mit Zahnpaste B behandelt.

Läsionen der Gruppe IV

li. Kiefer						re. Kiefer						x_i
Tier	1. Molar			2. Molar		1. Molar			2. Molar			
	a	b	c	a	b	a	b	c	a	b		
61	B2	B2	A	C	B1	B2	B2	B1	B2	A	25	
62	B2	B2	A	B2	A	B1	B2	A	B2	A	21	
63	B1	B2	B1	B2	B1	B2	B2	B1	B2	A	24	
64	B1	B2	A	B2	B1	B2	B2	A	B2	A	22	
65	B2	B2	A	B2	A	B1	B2	B1	B2	A	22	
66	B2	B2	B1	B2	A	B1	B2	A	B2	A	22	
67	B1	B2	A	B2	A	B2	B2	B1	B2	B1	23	
68	B1	B2	B2	B2	B1	B2	B2	B1	B2	B1	26	
69	B1	B2	A	B2	A	B1	B2	B1	B2	B1	22	
70	B2	B2	B1	B2	B1	B2	B2	B1	B2	B1	26	
71	B2	B2	A	B2	A	B2	B2	A	B2	B1	23	
72	A	B1	A	B2	A	B1	B2	A	B2	B1	19	
73	B1	B2	A	B2	B1	B2	B2	A	B2	A	22	
74	B2	B2	B1	B2	A	B2	B2	B1	B2	A	24	
75	B2	B2	B1	B2	A	B2	B2	B1	B2	B1	25	
76	B2	B2	A	B2	A	B2	B2	B1	B2	A	23	
77	B1	B2	B1	B2	B1	B2	B2	B1	B2	B1	25	
78	B2	B2	B1	B2	A	B2	B2	A	B2	A	23	
79	B1	B1	A	B2	B1	B1	B1	A	B2	A	19	
80	B1	B2	B1	B2	B1	B1	B2	B1	B2	B1	24	

 $\bar{x} = 23,0$

S 460

Die Buchstaben a, b, c bedeuten die verschiedenen Fissuren von mesial ausgehend.

S = Summe der Läsionsmaßzahlen

x_i = Läsionsmaßzahl pro Tier

$\bar{x}$ = durchschnittliche Läsionsmaßzahlen

Diese Gruppe war die Kontrollgruppe und wurde nicht behandelt.

c) Statistische Auswertung

Da es sich bei den gewonnenen Werten um skalierte Größen handelt und nicht feststeht, daß diese Werte normal verteilt sind, wird für die statistische Auswertung ein parameterfreies Auswertungsverfahren, der KRUSKAL WALLIS TEST herangezogen.

(KRUSKAL, W. H. et al. 1952)

Für den KRUSKAL WALLIS TEST ordnet man die n Werte aller

K Reihen der Größe nach und weist ihnen Rangzahlen zu.

(Tabelle V) Der kleinste Wert erhält die Rangzahl 1, der

größte Wert die Rangzahl $n \cdot K$. Haben mehrere Maßzahlen den

gleichen Wert, so wird der Mittelwert ihrer Anordnungszahlen

vergeben. Die Rangzahlen einer jeden Reihe werden nun addiert

und man erhält so die Rangsumme R . Aus den Rangsummen wird

die Testgröße V nach folgender Formel gewonnen:

$$V = \frac{12}{n(n+1)} \cdot \left[\sum_{i=1}^K \frac{R_i^2}{n_i} \right] - 3(n+1)$$

Dieser Prüfwert ist χ^2 verteilt nach $k - 1$ Freiheitsgraden.

Erreicht oder überschreitet der berechnete Prüfwert den für

eine Irrtumswahrscheinlichkeit von 1 % tabellierten Grenzwert,

so besteht ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen.

KRUSKAL WALLIS TEST

Gruppe I		Gruppe II		Gruppe III		Gruppe IV	
Lmz.	Rangz.	Lmz.	Rangz.	Lmz.	Rangz.	Lmz.	Rangz.
16	2,0	17	5,5	14	1,0	19	23,5
17	5,5	18	13,0	17	5,5	19	23,5
18	13,0	18	13,0	17	5,5	21	47,5
18	13,0	18	13,0	17	5,5	22	60,5
18	13,0	18	13,0	17	5,5	22	60,5
19	23,5	18	13,0	18	13,0	22	60,5
19	23,5	19	23,5	19	23,5	22	60,5
20	34,5	19	23,5	19	23,5	22	60,5
20	34,5	19	23,5	19	23,5	23	68,5
21	47,5	20	34,5	19	23,5	23	68,5
21	47,5	20	34,5	19	23,5	23	68,5
21	47,5	20	34,5	20	34,5	23	68,5
21	47,5	20	34,5	20	34,5	24	73,0
21	47,5	20	34,5	20	34,5	24	73,0
21	47,5	21	47,5	21	47,5	24	73,0
21	47,5	21	47,5	21	47,5	25	76,0
22	60,5	21	47,5	21	47,5	25	76,0
22	60,5	21	47,5	21	47,5	25	76,0
23	68,5	22	60,5	22	60,5	26	79,0
23	68,5	22	60,5	26	79,0	26	79,0
$R_1 = 753,0$		$R_2 = 624,5$		$R_3 = 586,5$		$R_4 = 1276,0$	

$$R_1^2 = 567\,009,00$$

$$R_3^2 = 343\,982,25$$

$$R_2^2 = 390\,000,25$$

$$R_4^2 = 1\,628\,176,00$$

$$R_1^2 = 2\,929\,167,50$$

Erreicht oder überschreitet der Prüfwert den für eine Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 % tabellierten Grenzwert, ist aber kleiner als der für 1 %, so ist der Unterschied zwischen den Gruppen statistisch auffällig.

Im Anschluß an den KRUSKAL WALLIS TEST kann man, wenn dieser statistisch signifikant ausfällt, anhand des multiplen Vergleiches von Rangsummen bei unabhängigen Stichproben nach NEMENYI ersehen, unter welchen Gruppen ein Unterschied besteht. (NEMENYI, P. 1963)

Für diesen Test werden alle Differenzen zwischen den Rangsummen der Gruppen gebildet. Der Unterschied gilt als statistisch gesichert bzw. auffällig, wenn der Absolutbetrag der Differenz die tabellierten Grenzwerte erreicht oder übersteigt.

d) Ergebnisse

Die zur Durchführung des KRUSKAL WALLIS TESTES benötigten Werte entnehmen wir der Tabelle V und setzen sie in die vorne genannte Formel ein. Es ergibt sich folgende Gleichung:

$$\begin{array}{ll} R_1 = 753,0 & R_1^2 = 567\,009,00 \\ R_2 = 624,5 & R_2^2 = 390\,000,25 \\ R_3 = 586,5 & R_3^2 = 343\,982,25 \\ R_4 = 1276,0 & R_4^2 = 1\,628\,176,00 \\ \hline & R_i^2 = 2\,929\,167,50 \end{array} \quad n = \sum_{i=1}^K n_i = 4 \cdot 20 = 80$$

$$V = \left[\frac{12}{80(80+1)} \right] \cdot \left[\sum_{i=1}^K \frac{2\,929\,167,50}{80} \right] - 3(80+1)$$

$$V = \frac{12 \cdot 4 \cdot 2\,929\,167,50}{80 \cdot 81 \cdot 80} - 243$$

$$V = 28,22$$

tabellarischer Wert: 11,345

Der errechnete Wert liegt höher als der tabellarische Grenzwert; es liegt also ein signifikanter Unterschied unter den vier Gruppen vor.

Da der KRUSKAL WALLIS TEST positiv ausgefallen ist, führen wir den multiplen Vergleich der Rangsummen bei unabhängigen Stichproben nach NEMENYI durch. Die dazu benötigten Rangsummen sind wiederum der Tabelle V entnommen.

	R_1	R_2	R_3	R_4			
	753,0	624,5	586,5	1276,0			
$R_1 = 753,0$	-----	128,5	-	166,5	-	523,0	++
$R_2 = 624,5$	-----	-----		38,0	-	640,5	++
$R_3 = 586,5$	-----	-----	-----			689,5	++
	-						
$R_4 = 1276,0$	-----	-----	-----	-----		-----	

Die tabellarischen Grenzwerte betragen für die Irrtumswahrscheinlichkeit von 1% - 457,6 und für die von 5% - 377,6.

Hieraus ergibt sich, daß zwar alle Gruppen, die behandelt wurden, gegenüber der nicht behandelten Kontrollgruppe einen signifikanten Unterschied aufweisen, jedoch ist das bei keiner der behandelten Gruppen anhand des Stichprobenumfangs untereinander feststellbar.

DISKUSSION

In dem Tierversuch erzeugten wir an stark kariesanfälligen Osborne-Mendel-Ratten kurzfristig Karies, um die Hemmwirkung zweier Fluorzahnpasten zu prüfen, die sich im pH Wert unterschieden.

Zu dem Versuch wurden 80 Jungtiere auf 4 Gruppen zu je 20 Tieren verteilt.

Mit den Wirkstoff enthaltenden Zahnpasten A und B und der Placebopaste wurden den Tieren vom 21. Lebenstag an 14 Tage lang einmal täglich die Zähne geputzt. Die vierte Gruppe wurde nicht behandelt und diente der Kontrolle. Als Futter bekamen die Tiere die "STEPHAN 580" - Kost.

Den Erkrankungsgrad der Rattengebisse bewerteten wir nach mikroskopischen Befunden an den Zahnschliffen.

Zur statistischen Sicherung verwendeten wir den KRUSKAL WALLIS TEST und den multiplen Vergleich unabhängiger Stichproben nach NEMENYI.

Ein Unterschied zwischen den Gruppen ist nach dem KRUSKAL WALLIS TEST statistisch signifikant vorhanden, jedoch ergab der darauf folgende "Vergleich nach NEMENYI" nur einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den behandelten Gruppen und der Kontrollgruppe, nicht aber zwischen den behandelten Gruppen untereinander.

Die Resultate begründen die Annahme, daß die Hemmwirkung der beiden sich in den pH Werten unterscheidenden Wirkstoffe - 0,75 % Na-Monofluorphosphat, gemischt mit Phytinsäure und Sörensenpuffer entspr. 4 % PO_4 und den pH Werten 6,5 bzw. 7,5 - gegenüber der Kontrollgruppe nur auf den mechanischen Putzeffekt zurückzuführen ist, da kein statistisch auffälliger oder signifikanter Unterschied zwischen den Wirkstoffgruppen und der Placebogruppe anhand des Stichprobenumfangs feststellbar war.

ZUSAMMENFASSUNG

Nach einem Überblick über Wirkungsweise und Wirkungsbedingungen des Fluors bei der Kariesprophylaxe, den Stoffwechsel des Fluors und einiger Möglichkeiten der Kariesprophylaxe mittels Fluor, wird die Prüfung von Karieshemmstoffen im Tierversuch und die damit verbundenen Probleme aufgezeigt.

In unserem Tierversuch wurde bei Osborne-Mendel-Ratten kurzfristig Karies erzeugt, um die Hemmwirkung zweier fluorhaltiger Zahnpasten mit verschiedenem pH Wert festzustellen.

80 Tiere wurden gleichmäßig auf 4 Gruppen aufgeteilt. Den Tieren wurden die Unterkiefermolaren beider Kieferhälften gepulzt; die der ersten Gruppe mit Placebo, die der zweiten Gruppe mit Zahnpaste mit Fluorwirkstoff und einem pH Wert von 6,5 und die der dritten Gruppe mit einer Paste mit gleichem Wirkstoff, aber mit einem pH Wert von 7,5.

Als Nahrung diente die Kost nach "STEPHAN 580", als Flüssigkeit wurde aqua dest. gegeben; beides wurde zwei Stunden nach der Behandlung ad libitum gereicht.

Am 15. Versuchstag wurden die Tiere geopfert.

Zur statistischen Sicherung wurden der KRUSKAL WALLIS TEST und der NEMENYI-Test herangezogen.

Anhand des Versuchumfangs ergab sich ein signifikanter Unterschied zwischen der Kontrollgruppe und den übrigen drei Gruppen, jedoch keiner zwischen den beiden Wirkstoffgruppen und der Placebogruppe und keiner unter den beiden Wirkstoffgruppen selbst.

L I T E R A T U R A N G A B E N

BACKER DIRKS, O.: The Assesement of Fluoridation as a
Preventive Measure in Relation to Dental Caries,
Brit. Dent. J. 114, 211-216 (1963)

BHUSSRY, B. R. und BIBBY, B. G. : Surface Changes in
Enamel,
J. Dent. Res. 36, 409, (1957)

BRUDEVOLD, F. und MESSER, A. C. : Seeding Effect of
Hydroxyapatite in Calcifying Solutions Containing
Different Levels of Fluoride,
J. Dent. Res. 40, 728 (1961)

BRUDEVOLD, F., MC. CANN, H. G. und GRON, P. : Caries
Resistance as Related to the Chemistry of the Enamel,
In: A Ciba Foundation Symposium - "Caries Resistant
Teeth"

Verlag: J. & A. Churchill, Ltd., London, 1965, S. 121

BÜTTNER, W., CREMER, H. D. und HERRMANN, M. : V. Karies-
diagnostik an Zahnschliffen bei der Ratte,
Dtsch. Zahnärztl. Zschr. 11, 984 (1956)

CHURCHILL, H. V. : Occurence of Fluorides in Some Waters
of The United States,

J. Amer. Water Ass. 23, 1399 (1931)

EHRENSBERGER, M. : Über künstlich erzeugte "caries inci-
piens" des Schmelzes und über die Remineralisationsmög-
lichkeit der natürlich entstandenen "caries incipiens",
Med. Diss. Zürich 1930

ERHARDT : Kali-fluoratum zur Erhaltung der Zähne.

Memorabilien, Heilbronn 19, 359 (1874)

in SCHMIDT, H. J. Zahnkariesprophylaxe durch Fluoride,

ERICSON, Y., ULLBERG, S. und APPELGREEN, L. E. : Audio-
radiographic Localisation of Radioactive Fluorine (F^{18}) in
Developing Teeth and Bones,

Acta. odont. scand. 18, 253-261 (1960)

FORREST, I. R. : The Effectiveness of Fluoridation in
Europe,

Brit. Dent. J. 123, 269-275 (1967)

HARWICH, J. L. : The Fluoride Content of the Plaque: it's possible Antienzymatic Action; in MÜHLEMANN, H. R. und KÖNIG, K. G. Ed. The Present Status of Caries Prevention by Fluorine-Containing Dentifrices,
Verlag: Hans Huber, Bern und Stuttgart 1961, S. 112

HEAD, J. : Enamel Softening, and Rehardening as a Factor in Erosion,
Dent. Cosmos 52, 46 (1920)

ISAAC, S., BRUDEVOLD, F., SMITH, F. A. und GARDNER, D. E. : Solubility Rate and Natural Fluoride Content of Surface and Subsurface Enamel,
J. Dent. Res. 37, 254 (1958)

JENKINS, G. N. : The Effect of pH on the Fluoride Inhibition of Salivary Acid Production,
Arch. oral. Biol. 1, 33 (1959)

KÖNIG, K. G. : "Kariesprophylaxe" in Praxis der Zahnheilkunde,
Verlag: Urban & Schwarzenberg München, Berlin, Wien 1968
Band 1, S. 1, 16-17,

KÖNIG, K. G. : Möglichkeiten der Kariesprophylaxe beim Menschen und ihre Untersuchung im kurzfristigen Rattenexperiment,

Verlag: Hans Huber, Bern und Stuttgart 1966, S. 40-48, 50-57, 97-115,

KÖNIG, K. G. , MÜHLEMANN, H. R. und MARTHALER, TH. : Methoden der kurzfristig erzeugten Rattenkaries,

Dtsch. Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde mit Zbl.

Zahnheilkunde 29, 99 (1958)

KOULOURIDES, T., CUETO, H. und PIGMAN, W.: Rehardening of Softened Enamel Surface of Human Teeth by Solutions of Calcium Phosphates,

Nature 189, 226 (1961)

KRUSKAL, w. H. und WALLIS, W. A.: Use of Ranks in one Criterion Variance Analysis,

J. Amer. Statist. Assoc. 47, 583-621 (1952)

LILIENTHAL, B. und MARTIN, N. D.: Investigations of the Anti-Enzymatic Action of Fluoride at the Enamel Surface,

J. Dent. Res. 35, (1956)

MARTHALER, TH., MÜHLEMANN, H. R. und KÖNIG, K. G.: Zur Planung und Auswertung tierexperimenteller Kariesstudien, Schweiz. Mschr. Zahnheilk. 65, 775 (1957)

MC. CLURE, F. J. und FOLK, J. E. : Experimental Variables Affecting Caries Production in Rats Feed Diets Containing Processed Foods,
J. Dent. Res. 34, 358 (1955)

MILLER, W. D. : Die Mikroorganismen der Mundhöhle,
Verlag: Georg Thieme Leipzig 1889

MÜHLEMANN, H. R., MARTHALER, TH., KÖNIG, K. G. und
SCHMID, H. S. : Tierexperimentelle Karies in 10 Tagen,
Sympos. üb. Fluorprobleme, Basel, Stuttgart 1956 S. 528

MÜHLEMANN, H. R. und SCHMID, H. S. : Anticaries Dentifrices under Laboratory Conditions,
J. Dent. Belge. 49, 353 (1958)

MÜHLRMANN, H. R., KÖNIG, K. G., MARTHALER, TH., SCHAIT, A. und SCHMID, H. S. : Organische Fluoride,
Schweiz. Mschr. Zahnkh. 70, 1037 (1960)

MÜHLEMANN, H. R. : Die kariesprophylaktische Wirkung der
Aminfluoride,
Quintess. 5 (1967) Zahnärztl. - lit. Referat Nr. 3192
S. 5-8

NAUJOKS, R. : "Ursachen der Zahnkaries" in Praxis der
Zahnheilkunde,
Verlag: Urban & Schwarzenberg München, Berlin, Wien
1968, Band 1 S. 1,

NEMENY, P. : Distribution Free Multiple Comparisons,
New York, Downstate Medical Center 1963

RUSSEL, A. L. : Dental Effects of Exposure to Fluorid-
bearing Dakota Sandstone Waters at Various Length of Time.
Patterns of Dental Caries Inhibition as Related to Exposure
Span, to Elapsed Time Since Exposure and to Periods of
Calcification and Eruption,
J. Dent. Res. 28, 600 (1949)

SCHMID, H. J. : Zahnkariesprophylaxe durch Fluoride,
Verlag: Dr. Alfred Huthig Heidelberg 1967 S. 28

SOGNNAES, R. F. : "Opening Remarks" in A Cibo Foundation
Symposium - "Caries Resistant Teeth",
Verlag: J. & A. Churchill, Ltd. London 1965 S. 4

STEPHAN, R. M. : The Development of Caries on the Buccal
and Lingual Tooth Surface of Rats as well as Proximal and
Fissure Caries,
J. Dent. Res. 30, 484 (1951)

STEPHAN, R. M. und HARRIS, M. R. : Location of Experimen-
tal Caries on Different Tooth Surface in the Norway Rat, in
"Advances of Experimental Caries Research",
SOGNNAES, R. F. Ed., Washington, D. C. Amer. Ass. Adv.
Sci. 1955, S. 47

STRALFORS, A. : Inhibition of Dental Caries in Hamster,
Odont. Revy. 13, 39 (1962)

VOLKER, J. F. : Effect of Fluorine on Solubility of Enamel
and Dentin,
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 42, 725 (1939)

Herzlich danken möchte ich an dieser Stelle Herrn Prof. Dr. Dr. P. Riethe für die Überlassung des interessanten Themas, für die histologische Auswertung der Zahnschliffe, die in diesem Versuch gewonnen wurden, sowie für seine allzeit gewährte Unterstützung.

Herrn Prof. Dr. L. Horbach und Herrn Prof. Dr. J. Berger vom Institut für medizinische Statistik und Dokumentation danke ich für ihre freundliche Hilfe bei der Erstellung des mathematisch - statistischen Teils dieser Arbeit.

Meinem Studienfreund W. Zimmermann möchte ich "last not least" für seine Hilfe während des Versuches und beim Herstellen des Untersuchungsmaterials recht herzlich danken.

LEBENS LAUF

des Volker Tobien, geboren am

9. 9. 1941 in Bad Reinerz in Schlesien, Sohn des

Dr. med. dent. Ekkehard Tobien, Zahnarzt und seiner Ehefrau
Ingeborg Tobien, geb. Knittel.

1946 (Herbst) Vertreibung aus Schlesien durch die Polen;

1948 Einschulung in Urach auf der Schwäbischen Alb;

1949 Umzug nach Tuttlingen an der Donau;

1953 - 1962 Besuch des Gymnasium Tuttlingen und Abitur;

1962 - 1966 Vorklinisches Studium der Zahnheilkunde an
der Johannes Gutenberg Universität in Mainz;

1966 - 1968 Klinisches Studium und am

9. 1. 1969 Erlangung der Approbation an derselben Universität;

1. 3. 1969 - 31. 3. 1971 Assistenz Zahnarzt in der konser-
vierenden Abteilung der Universitätsklinik
für Zahn-, Mund und Kieferkrankheiten unter
Leitung von Herrn Prof. Dr. Dr. W. Ketterl.

